

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 9 月 30 日 (30.09.2004)

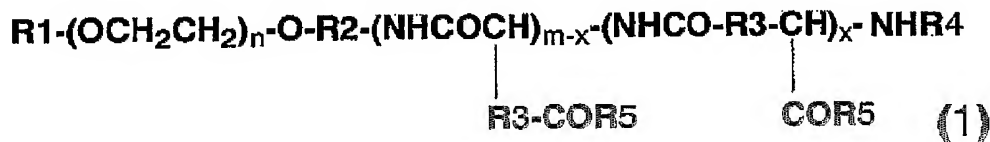
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/082718 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 47/42, 31/337, A61P 35/00 (74) 代理人: 川口 義雄, 外(KAWAGUCHI, Yoshio et al.); 〒1600022 東京都新宿区新宿 1 丁目 1 番 1 1 号 友泉新宿御苑ビル 川口国際特許事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/003647
- (22) 国際出願日: 2004 年 3 月 18 日 (18.03.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2003-077607 2003 年 3 月 20 日 (20.03.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本化薬株式会社 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1028172 東京都千代田区富士見一丁目 1 1 番 2 号 Tokyo (JP). ナノキャリア株式会社 (NANOCARRIER KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒2770882 千葉県柏市柏の葉 5 丁目 4 番 6 号 Chiba (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 清水 和久 (SHIMIZU, Kazuhisa) [JP/JP]; 〒3710823 群馬県前橋市川曲町 2 2 - 1 5 Gunma (JP). 村田 俊隆 (MURATA, Toshitaka) [JP/JP]; 〒1150042 東京都北区志茂 3 - 1 7 - 1 Tokyo (JP). 佐川 勝彦 (SAGAWA, Katsuhiko) [JP/JP]; 〒9360056 富山県滑川市田中新町 1 0 9 - 1 中滑川シティハイツ 3 2 2 Toyama (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MICELLAR PREPARATION CONTAINING SPARINGLY WATER-SOLUBLE ANTICANCER AGENT AND NOVEL BLOCK COPOLYMER

(54) 発明の名称: 難水溶性抗癌剤と新規ブロック共重合体を含むミセル調製物



(57) Abstract: A novel micellar preparation in which the solubility of a sparingly water-soluble anticancer agent has been heightened and which after intravenous administration, enables a high blood concentration to be maintained. The preparation has high medicinal activity and/or is reduced in side effects. The micellar preparation is formed from a block copolymer represented by the following general formula (1): (1) [wherein R1 represents hydrogen or C<sub>1-5</sub> alkyl; R2 represents C<sub>1-5</sub> alkylene; R3 represents methylene or ethylene; R4 represents hydrogen or C<sub>1-4</sub> acyl; R5 represents hydroxy, optionally substituted aryl(C<sub>2-8</sub> alkoxy), substituted C<sub>1-4</sub> alkylamino, or amino having a residue of either an amino acid or a peptide derivative; n is an integer of 5 to 1,000; m is an integer of 2 to 300; and x is an integer of 1 to 300; provided that the proportion of hydroxy in the R5's is 0 to 99% and x is not larger than m] and a sparingly water-soluble anticancer agent.

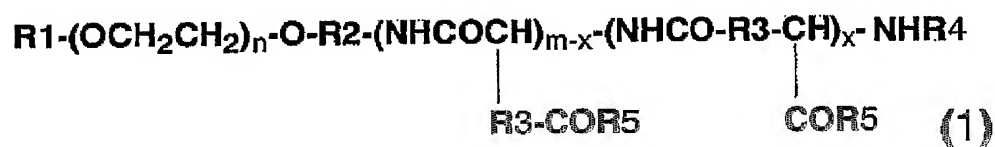
[続葉有]



(57) 要約:

難水溶性抗癌剤の溶解性を高め、静脈内投与した際に高い血中濃度を維持し、且つ高い薬理効果及び／または副作用の軽減作用を有する新規ミセル調製物が望まれている。

下記一般式 (1)



[式中、R 1 は水素原子または (C 1 ～ C 5) アルキル基を表し、R 2 は (C 1 ～ C 5) アルキレン基を表し、R 3 はメチレン基またはエチレン基を表し、R 4 は水素原子または (C 1 ～ C 4) アシル基を表し、R 5 は水酸基若しくは置換基を有していてもよいアリール (C 2 ～ C 8) アルコキシル基または置換基を有する (C 1 ～ C 4) アルキルアミノ基、あるいはアミノ酸若しくはペプチド誘導体を残基とするアミノ基を表し、n は 5 - 1 0 0 0、m は 2 - 3 0 0、x は 1 - 3 0 0 の整数を示す、ただし R 5 における水酸基の割合が 0 ～ 9 9 % であり、x は m より大きくないものとする]

## 明 細 書

## 難水溶性抗癌剤と新規ブロック共重合体を含むミセル調製物

## 技術分野

本発明は、新規なブロック共重合体と難水溶性抗癌剤から形成されるミセル調製物、それを有効成分とする抗癌剤、及び該ブロック共重合体に関する。

## 背景技術

多くの重要な薬物、特に抗癌剤は水に殆ど溶解しない疎水性化合物が多い。このような薬物を用いて所望の治療効果を得る為には、通常、薬物を可溶化して患者に投与する必要がある。従って、難水溶性抗癌剤の可溶化は、経口用または非経口用の製剤化に当たり、特に静脈投与用製剤を製造するのに重要な技術である。

難水溶性抗癌剤を可溶化させる方法の一つに、界面活性剤を添加する方法がある。例えば、パクリタキセルを可溶化するためにポリオキシエチレンヒマシ油誘導体（クレモホル）を用

いる方法である。また、難水溶性抗癌剤を可溶化させる方法として、ミセルを形成するブロック共重合体を薬物担体として用いる方法が、例えば特許文献 1、特許文献 2 及び特許文献 3 等に記載されており、特許文献 4 にはポリ（エチレンオキシド）-ポリ（ $\beta$ -ベンジルアスパルテート-コ-アスパラギン酸）ブロック共重合体を用いたパクリタキセル封入ミセルについて記載されている。

#### 文献リスト

- ・ 特許文献 1：特開平 6 - 1 0 7 5 6 5 号公報
- ・ 特許文献 2：特開平 6 - 2 0 6 8 1 5 号公報
- ・ 特許文献 3：特開平 1 1 - 3 3 5 2 6 7 号公報
- ・ 特許文献 4：特開平 2 0 0 1 - 2 2 6 2 9 4 号公報

#### 発明が解決しようとする課題

しかしながら、界面活性剤による可溶化法にはそれに起因する過敏反応等の有害な副作用が見られ、また製剤の安定性が低いため溶液を貯蔵するか若しくは長時間放置すると薬物が沈殿してしまうという問題もある。

また、難水溶性抗癌剤、例えばタキサン系抗癌剤についてブ

ブロック共重合体を薬物担体として用いた医薬製剤を静脈内投与した際に、単独投与よりも高い薬物血中濃度を維持し、且つその薬理効果を増強し薬物の副作用を軽減することは達成されていなかった。

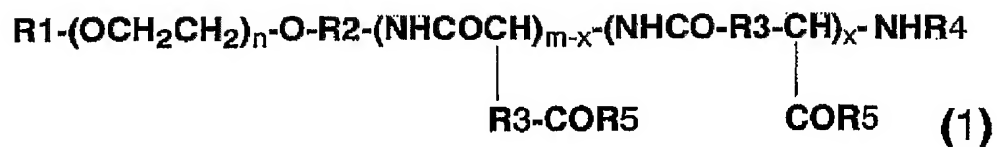
従って、難水溶性抗癌剤の水に対する溶解性を高め、高い薬物血中濃度を維持し、薬理効果を増強し副作用を軽減する医薬製剤が望まれていた。

課題を解決するための手段

本発明者等は上記課題を解決するため鋭意検討した結果、新規なブロック共重合体と難水溶性抗癌剤からなるミセル調製物を見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、

1) 下記一般式(1)



[式中、R1は水素原子または(C1～C5)アルキル基を表し、R2は(C1～C5)アルキレン基を表し、R3はメチレ

ン基またはエチレン基を表し、R 4 は水素原子または (C 1 ~ C 4) アシル基を表し、R 5 は水酸基若しくは置換基を有していてもよいアリール (C 2 ~ C 8) アルコキシル基または置換基を有する (C 1 ~ C 4) アルキルアミノ基、あるいはアミノ酸若しくはペプチド誘導体を残基とするアミノ基を表し、n は 5 - 1 0 0 0、m は 2 - 3 0 0、x は 1 - 3 0 0 の整数を示す、ただし R 5 における水酸基の割合が 0 ~ 9 9 % であり、x は m より大きくないものとする]

で表されるブロック共重合体と、難水溶性抗癌剤とから形成されるミセル調製物；

2) 一般式 (1) の R 5 における水酸基の割合が 0 % ~ 9 0 % である上記 1) に記載のミセル調製物；

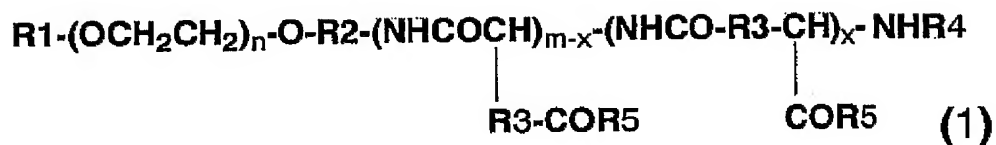
3) 一般式 (1) の R 1 がメチル基、R 2 がトリメチレン基、R 3 がメチレン基、R 4 がアセチル基、R 5 が無置換フェニル (C 3 ~ C 6) アルコキシル基であり、n が 2 0 - 5 0 0、m が 1 0 - 1 0 0、x が 1 - 1 0 0 の整数を示すが、x は m より大きくないものである上記 1) 記載のミセル調製物；

4) 難水溶性抗癌剤がタキサン系抗癌剤である上記 1) ~ 3) のいずれか 1 項に記載のミセル調製物；

5) タキサン系抗癌剤がパクリタキセルである上記4)記載のミセル調製物；

6) 上記1)～5)のいずれか1項に記載のミセル調製物を有効成分とする抗癌剤；

7) 下記一般式(1)



[式中、R1は水素原子または(C1～C5)アルキル基を表し、R2は(C1～C5)アルキレン基を表し、R3はメチレン基またはエチレン基を表し、R4は水素原子または(C1～C4)アシル基を表し、R5は水酸基若しくは置換基を有していてもよいアリール(C2～C8)アルコキシル基または置換基を有する(C1～C4)アルキルアミノ基、あるいはアミノ酸若しくはペプチド誘導体を残基とするアミノ基を表し、nは5～1000、mは2～300、xは1～300の整数を示す、ただしR5における水酸基の割合が0～99%であり、xはmより大きくないものとする]

で表されるブロック共重合体；

8) 一般式 (1) の R<sub>1</sub> がメチル基、R<sub>2</sub> がトリメチレン基、R<sub>3</sub> がメチレン基、R<sub>4</sub> がアセチル基、R<sub>5</sub> が無置換フェニル (C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシル基であり、n が 20 ~ 500、m が 10 ~ 100、x が 1 ~ 100 の整数を示すが、x は m より大きくないものである上記 7) 記載のブロック共重合体；に関する。

#### 発明の実施の形態

本発明のミセル調製物は、上記一般式 (1) [式中、R<sub>1</sub> は水素原子または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキル基を表し、R<sub>2</sub> は (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキレン基を表し、R<sub>3</sub> はメチレン基またはエチレン基を表し、R<sub>4</sub> は水素原子または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アシル基を表し、R<sub>5</sub> は水酸基若しくは置換基を有していてもよいアール (C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub>) アルコキシル基または置換基を有する (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキルアミノ基、あるいはアミノ酸若しくはペプチド誘導体を残基とするアミノ基を表し、n は 5 ~ 1000、m は 2 ~ 300、x は 1 ~ 300 の整数を示す、ただし R<sub>5</sub> における水酸基の割合が 0 ~ 99 % であり、x は m より大きくないものとする]



で表されるブロック共重合体と、難水溶性抗癌剤とから形成される。

本発明のミセル調製物に使用されるブロック共重合体において R 1 としては、水素原子または ( C 1 ~ C 5 ) アルキル基が挙げられるが、( C 1 ~ C 5 ) アルキル基が好ましい。( C 1 ~ C 5 ) アルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基等が挙げられるが、特にメチル基が好ましい。

R 2 の ( C 1 ~ C 5 ) アルキレン基としては、具体的にはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基等が挙げられ、エチレン基、トリメチレン基が好ましい。

R 3 としてはメチレン基またはエチレン基が挙げられ、メチレン基が好ましい。

R 4 としては水素原子または ( C 1 ~ C 4 ) アシル基が挙げられ、( C 1 ~ C 4 ) アシル基が好ましく、具体的にはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基等が挙げられ、アセチル基が特に好ましい。

本発明のミセル調製物に使用されるブロック共重合体におい

て R 5 とは、水酸基若しくは置換基を有していてもよいアリー  
ル（C 2 ～ C 8 ）アルコキシル基または置換基を有する（C 1  
～ C 4 ）アルキルアミノ基、あるいはアミノ酸若しくはペプチ  
ド誘導体を残基とするアミノ基であり、1 分子中同一でも異な  
っていてもよい。R 5 が水酸基である割合は 0 % ～ 9 9 %、好  
ましくは 0 % ～ 9 0 %、特に好ましくは 1 5 % ～ 8 5 %、もっ  
とも好ましくは 3 5 % ～ 8 0 % である。

アリール（C 2 ～ C 8 ）アルコキシル基としては、フェニル  
基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基が結合した直鎖あるいは  
分岐鎖の（C 2 ～ C 8 ）アルコキシル基が挙げられ、具体的に  
は、例えばフェネチルオキシ基、フェニルプロポキシ基、フェ  
ニルブトキシ基、フェニルペンチルオキシ基、フェニルヘキシ  
ルオキシ基、フェニルヘプチルオキシ基、フェニルオクチルオ  
キシ基、ナフチルエトキシ基、ナフチルプロポキシ基、ナフチ  
ルブトキシ基、ナフチルペンチルオキシ基等が挙げられる。

置換基を有していてもよいアリール（C 2 ～ C 8 ）アルコキ  
シル基における置換基としては、メトキシ基、エトキシ基、イ  
ソプロポキシ基、n-ブトキシ基、t-ブトキシ基等の低級ア  
ルコキシル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン

原子、ニトロ基、シアノ基等が挙げられる。該置換基の置換数が1～置換可能な最大数までの、また置換可能な全ての位置の置換体が本発明に含まれるが、無置換が好ましい。

置換基を有していてもよいアリール（C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>）アルコキシル基として好ましくは、無置換フェニル（C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>）アルコキシル基が挙げられ、例えば無置換フェニルプロポキシ基、無置換フェニルブトキシ基、無置換フェニルペンチルオキシ基、無置換フェニルヘキシルオキシ基等であり、特に好ましくは無置換フェニルブトキシ基である。

本発明のミセル調製物に使用される一般式（1）で表されるブロック共重合体におけるR<sub>5</sub>において、置換基を有する（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>）アルキルアミノ基としては、置換基を有していてもよいアリール（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>）アルキルアミノ基等が挙げられる。アリール（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>）アルキルアミノ基としては、フェニル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基が結合した直鎖あるいは分岐鎖の（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>）アルキルアミノ基が挙げられ、具体的には、例えばベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基、フェニルプロピルアミノ基、フェニルブチルアミノ基、ナフチルメチルアミノ基、ナフチルエチルアミノ基、ナフチルブチルアミノ

基等が挙げられる。

置換基を有していてもよいアリール（C 1 ～ C 4）アルキルアミノ基における置換基としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基等の低級アルコキシル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基等が挙げられる。該置換基の置換数が1～置換可能な最大数までの、また置換可能な全ての位置の置換体が本発明に含まれるが、無置換のアリール（C 1 ～ C 4）アルキルアミノ基が好ましい。

置換基を有していてもよいアリール（C 1 ～ C 4）アルキルアミノ基として具体的には、無置換ベンジルアミノ基、無置換フェネチルアミノ基等が特に好ましい。

一般式（1）で表されるR 5は、アミノ酸またはペプチド誘導体を残基とするアミノ基であってもよい。かかるアミノ基は、 $\alpha$ -または $\beta$ -アミノ酸若しくは2個以上のアミノ酸がアミド結合により結合したペプチドの誘導体を構成する1級アミノ基である。アミノ酸またはペプチドの誘導体としては、例えば主鎖カルボン酸のエステル化体、側鎖カルボン酸のエステル化体、側鎖水酸基のエーテル化体等が含まれる。具体的には例えば、

アスパラギン酸ジベンジルエステル、 $\beta$ -アラニル-セリンベンジルエーテルベンジルエステル ( $\beta$ -アラニル-O-ベンジル-L-セリンベンジルエステル) 等が挙げられる。

本発明のミセル調製物に使用される一般式 (1) で表されるブロック共重合体において、 $n$  は 5 - 1000、好ましくは 20 - 500、特に好ましくは 80 - 400 の整数、 $m$  は 2 - 300、好ましくは 10 - 100、特に好ましくは 15 - 60 の整数、 $x$  は 1 - 300、好ましくは 1 - 100、特に好ましくは 1 - 60 の整数を示すが、 $x$  は  $m$  より大きくないものである。

一般式 (1) で表されるブロック共重合体の製造法は特に限定されないが、例えば特許文献 3 及び特許文献 4 に記載の、 $R_5$  が置換基を有していてもよいアリール ( $C_2 \sim C_8$ ) アルコキシル基または置換基を有する ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルアミノ基である化合物を酸またはアルカリにより部分加水分解する方法が挙げられる。

また、一般式 (1) で表されるブロック共重合体のうち、 $R_5$  において水酸基以外の基を有する化合物は、 $R_5$  の全てが水酸基である一般式 (1) の化合物と、置換基を有していてもよいアリール ( $C_2 \sim C_8$ ) アルコール、置換基を有する ( $C_1$

～C 4) アルキルアミン若しくはアミノ酸またはペプチド誘導体との脱水縮合反応によっても得られる。置換基を有していてもよいアリール (C 2 ～ C 8) アルコールとは、上記の置換基を有していてもよいアリール (C 2 ～ C 8) アルコキシル基に対応するアルコールである。置換基を有する (C 1 ～ C 4) アルキルアミンとは、上記の置換基を有する (C 1 ～ C 4) アルキルアミノ基に対応するアミンである。

置換基を有していてもよいアリール (C 2 ～ C 8) アルコール、置換基を有する (C 1 ～ C 4) アルキルアミン並びにアミノ酸及びペプチド誘導体は、市販されている化合物を用いてもよく、また公知の有機合成により調製される化合物、公知の有機反応を準用し組み合わせて調製される化合物を用いることもできる。

R 5 の全てが水酸基である化合物の製造方法は特に限定されないが、例えば特許文献 2 に記載された方法を使用することができる。

上記脱水縮合反応に使用する脱水縮合剤としては、例えばカルボジイミド系脱水縮合剤が挙げられ、具体的には 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (ED

C)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPCI)が挙げられる。

脱水縮合剤は、置換基を有してもよい(C2～C8)アルコールまたは置換基を有する(C1～C4)アルキルアミンに対して0.1～20倍モル用いるのが好ましく、特に1～5倍モル用いるのが好ましい。またこの際、ヒドロキシサクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、N-ヒドロキシー-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸イミド(HOBN)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、ジイソプロピルエチルアミン等を、置換基を有してもよい(C2～C8)アルコールまたは置換基を有する(C1～C4)アルキルアミンに対して0.01～20倍モル、好ましくは0.1～10倍モル共存させてもよい。

置換基を有してもよい(C2～C8)アルコールまたは置換基を有する(C1～C4)アルキルアミンの使用量は特に限定されないが、通常R5の全てが水酸基である一般式(1)の化合物のカルボキシル基1当量に対し、0.1～5当量用いるの

がよい。

脱水縮合反応は溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水及びそれらの混合溶媒等種々のものが使用でき、特に限定されない。溶媒の使用量は特に限定されないが、通常原料共重合体に対して1－500重量倍用いる。

脱水縮合反応は、－10～60℃で行うのが好ましく、反応は2～48時間行えばよい。

更に、本発明のミセル調製物に使用される一般式（1）で表されるブロック共重合体がカルボキシル基を有する場合、その一部または全部がイオン解離して生じる塩も本発明に含まれる。該塩としてはアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、有機アンモニウム塩等が挙げられ、例えば具体的にはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、トリエチルアンモニウム塩等が挙げられる。

本発明のミセル調製物における難水溶性抗癌剤とは、それ自体では室温、常圧等の周囲環境下で等量の水に実質的に溶解しないか、あるいは同量の水とクロロホルムとの溶媒系では優先



してクロロホルム相に分配されるような抗癌剤を意味する。このような抗癌剤として、例えばアドリアマイシン等のアンシラサイクリン系抗癌剤、パクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン系抗癌剤、ビンクリスチン等のビンカアルカロイド系抗癌剤、メソトレキセート、それらの誘導体等を挙げることができるが、特にタキサン系抗癌剤、中でもパクリタキセルが挙げられる。

本発明のミセル調製物に含まれるブロック共重合体と難水溶性抗癌剤とは、重量比で1000 : 1 ~ 1 : 1であり、好ましくは100 : 1 ~ 1.5 : 1であり、20 : 1 ~ 2 : 1が特に好ましい。しかしながら、該ミセル調製物が水溶性であれば、可能な限り該薬物を多く含有させてもよい。

本発明のミセル調製物は、例えば以下の方法によって調製される。

a 法 ; 攪拌による薬物の封入法

難水溶性抗癌剤を、必要により水混和性の有機溶媒に溶解して、ブロック共重合体分散水溶液と攪拌混合する。なお、攪拌混合時に加熱してもよい。

b 法 ; 溶媒揮散法

難水溶性抗癌剤の水非混和性の有機溶媒溶液をブロック共重合体分散水溶液中に混和し、攪拌しながら有機溶媒を揮散させる。

c 法；透析法

水混和性の有機溶媒に難水溶性抗癌剤及びブロック共重合体を溶解した後、得られる溶液を、透析膜を用いて緩衝液及び／または水中にて透析する。

d 法；その他

水非混和性の有機溶媒に難水溶性抗癌剤及びブロック共重合体を溶解し、得られる溶液を水と混合し、攪拌して水中油（O/W）型エマルジョンを形成し、次いで有機溶媒を揮散させる。

例えば、c 法のミセルの調製方法は特許文献 1 等に具体的記載がある。

有機溶媒を揮散させる b 法及び d 法については、例えば特許文献 3 または特許文献 4 に記載がある。

b 法及び d 法についてより具体的に説明すると、水非混和性の有機溶媒とは、例えば特許文献 3 におけるポリマーミセルの形成に使用されている水と実質的に自由に混和しうるジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、アセトニトリル等に対立する概念の溶媒を意味し、特に限定さ

れるものでないが、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、キシレン、及びn-ヘキサン等またはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

水非混和性の有機溶媒と、水性媒体、即ち、水（純水もしくはイオン交換水を含む）または糖類や安定化剤、食塩若しくは緩衝剤等を含む等張化もしくは緩衝化された水溶液、とを混合する。この際、O/W型のエマルションを形成するのに悪影響を及ぼさない限り、水混和性の有機溶媒や他の無機塩（例えば硫酸ナトリウム等）を少量含んでいてもよい。

通常、水非混和性有機溶媒と水性媒体とは、容量比で1 : 100、好ましくは1 : 20となるように混合する。この混合手段としては、各種乳化物を作成するのに常用されている手段、機械的攪拌機、振盪機、超音波照射器等が使用できる。この際の操作温度は限定されるものでないが、薬物の温度安定性、溶媒の沸点等を考慮して、約-5℃～約40℃の範囲に設定するのが好ましい。

続いて、開放系で上記混合操作を継続するか、あるいは攪拌しながら減圧下で有機溶媒を蒸発除去（または揮散除去）する。

ミセル調製物水溶液はそのまま、あるいはミセル調製物が会

合ないしは凝集している可能性のある場合には超音波処理した後、不溶物や析出物をろ過処理してもよい。使用するろ過膜に制限はないが、好ましくは孔径が $0.1 \sim 1 \mu\text{m}$ の膜である。

本発明のミセル調製物は水性媒体中で安定であり、また、本発明のミセル調製物により難水溶性抗癌剤の水における薬物濃度を、添加剤を使用しない場合と比べて高めることができる。更にこの薬物含有ミセル調製物の濃度を高めるために、減圧や限外ろ過による濃縮あるいは凍結乾燥等を施すことも可能である。

また、ミセル調製物において薬物とブロック共重合体の総重量当たりの薬物濃度は $0.1 \sim 50$ 重量%、好ましくは $1 \sim 40$ 重量%、特に好ましくは $5 \sim 35$ 重量%であり、従って、ミセル調製物の水溶液 $1 \text{ mL}$ 当たり、薬物量を約 $0.01 \text{ mg}$ 以上、好ましくは約 $1 \text{ mg}$ 以上、特に好ましくは約 $2 \text{ mg}$ 以上とすることができる。

本発明のミセル調製物は、水性媒体中でポリエチレングリコール構造部分を外側にするコアシェル型ミセルとなり、そのミセルの内側の疎水性部分に難水溶性抗癌剤を包含するものであってもよい。コアシェル型ミセルである場合、粒径は市販の光散乱粒度測定装置（例えば、大塚電子（株）、DLS-700

O D H 型) で測定可能であり、平均粒径として 1 0 ~ 2 0 0 n m であり、2 0 ~ 1 0 0 n m が好ましい。

上記抗癌剤含有ミセル調製物を有効成分とする抗癌剤もまた、本発明に含まれる。ミセル調製物を医薬製剤として投与する場合、その投与量は患者の年齢、体重、症状、治療目的等により決定されるが、治療有効量は凡そ 5 0 ~ 5 0 0 m g / B o d y / d a y である。投与する医薬製剤としては、本発明のミセル調製物を医薬的に許容される溶媒に溶解したものであれば特に限定されず、薬理学的に許容される添加剤を含んでいてもよい。また、本発明のミセル調製物には凍結乾燥した物も含まれる。

また、本発明には上記ミセル調製物に使用されるブロック共重合体も含まれる。

## 実施例

以下、具体的な製造例を示し、本発明を説明するが、本発明は以下の例によって限定されるものではない。

本実施例中、エタノールは E t O H、ジイソプロピルエーテルは I P E、4-ジメチルアミノピリジンは D M A P、N-ヒドロキシサクシンイミドは H O S u、高性能液体クロマトグラ

フィーはHPLCと略す。

#### 実施例1 ブロック共重合体6の製造

特許文献2に記載された方法にて製造したPEG（平均分子量12000）-pAsp（平均重合数35）-Ac（一般式（1）のR1がメチル基、R2がトリメチレン基、R3がメチレン基、R4がアセチル基、R5が水酸基、nが約272、mが約35、xが約26、以下PEG-pAsp-Acと略す）3.56gにDMF70mLを加え、35℃中溶解し、DMA P745mg及び4-フェニル-1-ブタノール（1.17mL）、DIPCI（1.19mL）を添加し、26時間反応させた。この反応液をIPE：EtOH（4：1）700mLに滴下し、沈殿物をろ過回収後、減圧乾燥することで粗結晶3.91gを得た。この粗結晶を50%アセトニトリル水溶液に溶解後、陽イオン交換樹脂ダウエックス50w8（三菱化学社製）40mLに通液し、更に50%含水アセトニトリルで洗浄した。溶出液を減圧濃縮後、凍結乾燥して、ブロック共重合体6を3.85g得た。

このブロック共重合体6（25.2mg）をアセトニトリル2mLに溶解後、0.5N水酸化ナトリウム水溶液2mLを加

え、室温で20分攪拌する。酢酸0.5mLで中和後、液量を5mLに調製し、遊離した4-フェニル-1-ブタノールをHPLCにて定量した。分析の結果、エステル結合した4-フェニル-1-ブタノールはポリアスパラギン酸に対して44%であった。

#### 実施例2 ブロック共重合体7の製造

PEG-pAsp-Ac 3.59gを用い、4-フェニル-1-ブタノールを実施例1の0.3倍量(0.36mL)として、実施例1と同様の操作でブロック共重合体7を3.56g得た。

実施例1と同様の加水分解操作後の分析の結果、エステル結合した4-フェニル-1-ブタノールはポリアスパラギン酸に対して22%であった。

#### 実施例3 ブロック共重合体8の製造

特許文献2に記載された方法に準じて製造したPEG(平均分子量5000)-pAsp(平均重合数30)-Ac(一般式(1)のR1がメチル基、R2がトリメチレン基、R3がメチレン基、R4がアセチル基、R5が水酸基、nが約110、mが約30、xが約22、以下PEG\*-pAsp\*-Acと記

載する) 3.02 g を用い、実施例 1 と同様の操作で 4-フェニル-1-ブタノール (1.45 mL) と縮合反応し、ブロック共重合体 8 を 3.05 g 得た。

実施例 1 と同様の加水分解操作後の分析の結果、エステル結合した 4-フェニル-1-ブタノールはポリアスパラギン酸に対して 50 % であった。

#### 実施例 4 ブロック共重合体 9 の製造

P E G<sup>\*</sup>-p A s p<sup>\*</sup>-A c 3.04 g を用い、4-フェニル-1-ブタノールを実施例 3 の 0.3 倍量 (0.44 mL) とし、実施例 1 と同様の操作でブロック共重合体 9 を 2.74 g 得た。

実施例 1 と同様の加水分解操作後の分析の結果、エステル結合した 4-フェニル-1-ブタノールはポリアスパラギン酸に対して 25 % であった。

#### 実施例 5 ブロック共重合体 10 の製造

P E G-p A s p-A c 200 mg を用い、実施例 1 の 4-フェニル-1-ブタノールを 6-フェニル-1-ヘキサノール (80.1  $\mu$ L) とし、実施例 1 と同様の操作でブロック共重合体 10 を 233 mg 得た。



実施例 1 と同様の加水分解操作後の分析の結果、エステル結合した 6-フェニル-1-ヘキサノールはポリアスパラギン酸に対して 48%であった。

#### 実施例 6 ブロック共重合体 13 の製造

P E G - p A s p - A c 2 0 0 m g を D M F 4 m L に溶解し、H O S u 4 9 . 8 m g、及びベンジルアミン 2 3 . 6  $\mu$  L、D I P C I 7 4 . 6  $\mu$  L を加え、3 5  $^{\circ}$  C にて 4 時間反応させた。この反応液に蒸留水 1 0 0  $\mu$  L を添加し 1 5 分攪拌後、I P E : E t O H ( 9 : 1 ) 6 0 m L に滴下し、沈殿物をろ過回収後、減圧乾燥することでブロック共重合体 13 を 1 8 9 m g 得た。

反応液中に残存したベンジルアミンを H P L C にて定量し、それを基に計算した結果、アミド結合したベンジルアミンはポリアスパラギン酸に対して 61%であった。

#### 実施例 7 ブロック共重合体 15 の製造

実施例 6 のベンジルアミンを L-アスパラギン酸ジベンジルエステル トルエンスルホン酸塩 ( 7 1 5 m g ) とジイソプロピルエチルアミン ( 2 5 7  $\mu$  L ) として、P E G - p A s p - A c 3 . 0 9 g を用い、実施例 6 と同様の操作でブロック共重合体 15 を 3 . 3 5 g 得た。

実施例 1 と同様の条件で加水分解することにより、遊離したベンジルアルコールを定量して解析し、ブロック共重合体 15 にアミド結合した L-アスパラギン酸ジベンジルエステルはポリアスパラギン酸に対して 23% であった。

#### 実施例 8 ブロック共重合体 16 の製造

実施例 6 のベンジルアミンを一般的なジペプチド合成法で調製可能な  $\beta$ -アラニル-O-ベンジル-L-セリン ベンジルエステル塩酸塩 (321 mg) と、ジイソプロピルエチルアミン (142  $\mu$ L) として、PEG-pAsp-Ac (1.51 g) を用い、実施例 6 と同様の操作でブロック共重合体 16 を 1.49 g 得た。

実施例 7 と同様の方法で解析し、ブロック共重合体 16 にアミド結合した  $\beta$ -アラニル-O-ベンジル-L-セリン ベンジルエステルはポリアスパラギン酸に対して 26% であった。

#### 実施例 9 パクリタキセルミセル調製物 10 の製造

スクリー管瓶に実施例 1 のブロック共重合体 6 (4-フェニル-1-ブタノールを縮合させたブロック共重合体) を 300 mg 秤量し、40 mg/mL マルトース水溶液 30 mL を加え攪拌し分散液とした後、攪拌しながら 4℃ まで冷却した。更

に 30 mg / mL パクリタキセルのジクロロメタン溶液 3 mL を加え、密栓せず冷蔵庫内で 16 時間攪拌し、超音波処理（130 W、1 sec Puls、10 分間）をした。更にマクロゴール 4000 を 20 mg / mL となるように加え溶解後、除菌濾過し、ミセル調製物 10 を得た。

パクリタキセル濃度は 2.8 mg / mL であった。ダイナミック光散乱光度計（大塚電子（株）、DLS-7000DH 型）による平均粒子径は 86.6 nm であった。

同様に実施例に記載したブロック共重合体を用いて、パクリタキセルミセル調製物を製造した。結果を表 1 として示す。

表 1 ミセル調製物

ミセル調製物	ブロック共重合体	薬物濃度 (mg / mL)	粒径 (nm)
10	6	2.8	86.6
11	7	3.1	97.8
12	8	2.8	53.3
13	9	3.0	85.3
18	15	2.0	85.1
19	15	4.5	20.1
20	16	2.0	28.8

## 比較例

特許文献 1 に従い片末端メトキシ片末端アミノポリエチレングリコール誘導体 10 g と市販の  $\beta$ -ベンジル L-アスパルテート N-カルボン酸無水物を DMF / DMSO (50 % / 50 %) 混合溶媒 80 mL に溶解し、40 °C で 24 時間アルミフイルで遮光し反応させた。その後、反応溶液を n-ヘキサン / 酢酸エチル (50 % / 50 %) 混合溶媒 660 mL に滴下し、ポリマーを再沈殿させた。再沈殿の操作を 3 回行い、減圧下 24 時間乾燥し、ポリ (エチレンオキシド ; 平均分子量 12000) - ポリ ( $\beta$ -ベンジルアスパルテート ; 平均重合数約 50) ブロック共重合体約 19 g を得た。

得られたブロック共重合体 10 g をアセトニトリル 100 mL に溶解し、0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 22.72 mL を加え、室温で 10 分間加水分解反応を行った。6 N 塩酸 3.79 mL を加えて反応を止め、透析膜 (Spectra / Por 7、MWCO 3,500) に移し、イオン交換水 3.3 L で 9 時間以上透析を行った (イオン交換水は 3 回以上交換)。透析終了後、No. 5B の濾紙 (桐山製作所、4  $\mu$ m) で濾過し、凍結乾燥を行い、凡そ 50 % 加水分解されたポリ (エチレ

ンオキシド) - ポリ (  $\beta$  - ベンジルアスパルテート - コーアスパラギン酸 ) ブロック共重合体約 9 g を得た。

スクリュウ管瓶に得られたブロック共重合体 300 mg 秤量し、40 mg / mL マルトース水溶液 30 mL を加え攪拌し分散液として、更に攪拌しながら 4 °C まで冷却した。20 mg / mL パクリタキセルのジクロロメタン溶液 3 mL を添加し、密栓せず冷蔵庫内で 16 時間攪拌し、超音波処理 ( 130 W、1 sec Puls、10 分間 ) をした。

一部サンプルをとり、ダイナミック光散乱光度計 ( 大塚電子 ( 株 )、DLS - 7000 DH 型 ) を使用し粒度測定をした。平均粒子径は 107 nm であった。

続いて、マクロゴール 4000 を 20 mg / mL の濃度となるように添加溶解し、除菌濾過後凍結乾燥し、比較例のミセル調製物を得た。

試験例 1    Colon 26 に対する *in vivo* 抗腫瘍効果  
雌性 CDF1 マウスの背側部皮下にマウス結腸癌 Colon 26 細胞を移植し、腫瘍の体積が 100 mm<sup>3</sup> 前後に達した時点から本発明のミセル調製物 10、比較例によるミセル調製物、またはパクリタキセルを 5 日間連続でマウス尾静脈より投与し、

進行癌に対する効果を検討した。各薬剤はそのまま、または生理食塩水で用時希釈して用いた。薬剤濃度はパクリタキセル換算濃度とした。薬剤の抗腫瘍効果は、投与後 11 日目の未投与群の平均腫瘍体積に対する投与群の平均腫瘍体積の百分率（ $T/C\%$ ）で判定した。結果を表 2 に示す。

表 2 マウス結腸癌 C o l o n 2 6 に対する抗腫瘍効果

投与薬剤	投与量 ( $\text{mg} / \text{kg}$ )	$T / C (\%)$
ミセル調製物 10	30	13.4
比較例のミセル調製物	30	42.2
パクリタキセル	30	37.5
パクリタキセル	30	40.0

表 2 から明らかなように、パクリタキセル単剤は、 $30 \text{ mg} / \text{kg}$  投与群で投与後 11 日目の薬剤未投与群に対する腫瘍縮小率が 37.5% または 40.0% を示し、ベンジルエステル型の比較例のミセル調製物は 42.2% であり、この試験系ではパクリタキセル単剤とほぼ同じ効果であったが、本発明のミセル調製物 10 では、13.4% まで腫瘍が縮小し優位に高い

抗腫瘍効果を有することを示した。

#### 試験例 2 ラット血漿中のパクリタキセル濃度の推移

実施例 9 のミセル調製物 10 を生理食塩水で希釈し、2.5 mg/mL のパクリタキセル換算濃度の水溶液とした。パクリタキセル単剤はエタノールで溶解後、エタノールと等量のクレモホール（シグマ社製）を加え、パクリタキセル濃度が 25 mg/mL になるように調製し、投与直前に生理食塩水で希釈し 2.5 mg/mL とした。パクリタキセル 5 mg/kg 相当のミセル調製物 10 またはパクリタキセル単剤を雄性 SD ラット尾静脈より投与後、頸静脈から経時的に採血した。遠心分離して得た血漿を適量の水で希釈し、トリーブチルメチルエーテルで 3 回抽出した。エーテル層を回収し、乾固後、アセトニトリル 50  $\mu$ L に溶解し HPLC によりパクリタキセルを定量した。結果を表 3 に示す。

表 3 ラット血漿中パクリタキセル濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

採血時間 (分)	ミセル調製物 10	パクリタキセル
10	66.01	1.05
30	53.68	0.51
60	38.27	0.26
120	30.02	0.10
360	7.07	0.035
AUC(0-360)( $\text{min} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ )	10236	70.42

表 3 から明らかなように、本発明のミセル調製物はパクリタキセル単剤を投与した場合と比較して、高い血漿中濃度の維持が認められた。血中濃度－時間曲線下面積 (AUC) における、パクリタキセル単剤：本発明のミセル調製物は、1：約 150 であった。

#### 試験例 3 マウスの伸展反射に対する毒性試験 (末梢神経障害)

雌性 C D F 1 マウスに対してミセル調製物 10 またはパクリタキセル単剤を 5 日間連続してマウス尾静脈より投与し、パクリタキセルの末梢神経障害の指標となるマウス後肢の伸展反射を観察した。各薬剤は試験例 1 と同様の方法で調製し、そのまま、または生理食塩水で用時希釈して用いた。投与量はパクリタキセル換算濃度とした。結果を表 4 に示す。



表 4 マウスの伸展反射に対する毒性（末梢神経毒性）

投与薬剤	投与量 (mg/kg)	伸展反射消失マウス
ミセル調製物 10	30	0 / 3
パクリタキセル	30	3 / 3

表 4 から明らかなように、パクリタキセル単剤では、30 mg/kg 投与群で全匹に伸展反射の消失が認められた。一方、ミセル調製物 10 は 30 mg/kg 投与群において伸展反射の消失が認められなかった。本発明のミセル調製物はパクリタキセル単剤と比較し、パクリタキセルの副作用である末梢神経毒性を軽減した。

#### 発明の効果

本発明のミセル調製物により、必要とする薬剤量の薬物、特にパクリタキセルを、高分子に結合させることなくミセルに取り込ませることが可能となり、投与した際に該薬物単剤よりも高い血中濃度を維持し、該薬物単剤が示す薬効以上の効果を持たせ、また該薬物単剤では認められる毒性を軽減することにより、有用な医薬製剤の提供が可能となった。また、ミセル調製

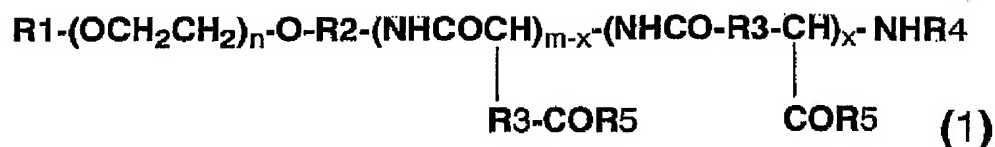
物を有効成分とする抗癌剤も提供する。

上記の効果を有するミセル調製物の形成に適するブロック共重合体も提供する。該ブロック共重合体を用いることにより、難水溶性抗癌剤の水への溶解性を高めることもまた可能となった。

また、本発明のミセル調製物の水溶液を室温にて静置した場合、少なくとも数時間はミセルの会合やミセル調製物からの薬物の放出が生じないことから、本発明により水性媒体中で安定に保持される難水溶性抗癌剤含有ミセル調製物を提供することも可能となった。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 下記一般式(1)



[式中、R1は水素原子または(C1～C5)アルキル基を表し、R2は(C1～C5)アルキレン基を表し、R3はメチレン基またはエチレン基を表し、R4は水素原子または(C1～C4)アシル基を表し、R5は水酸基若しくは置換基を有していてもよいアリール(C2～C8)アルコキシル基または置換基を有する(C1～C4)アルキルアミノ基、あるいはアミノ酸若しくはペプチド誘導体を残基とするアミノ基を表し、nは5～1000、mは2～300、xは1～300の整数を示す、ただしR5における水酸基の割合が0～99%であり、xはmより大きくないものとする]

で表されるブロック共重合体と、難水溶性抗癌剤とから形成されるミセル調製物。

## 2. 一般式(1)のR5における水酸基の割合が0%～90%



C 4) アシル基を表し、R 5 は水酸基若しくは置換基を有していてもよいアリール (C 2 ~ C 8) アルコキシル基または置換基を有する (C 1 ~ C 4) アルキルアミノ基、あるいはアミノ酸若しくはペプチド誘導体を残基とするアミノ基を表し、n は 5 - 1 0 0 0、m は 2 - 3 0 0、x は 1 - 3 0 0 の整数を示す、ただし R 5 における水酸基の割合が 0 ~ 9 9 % であり、x は m より大きくないものとする]

で表されるブロック共重合体。

8. 一般式 (1) の R 1 がメチル基、R 2 がトリメチレン基、R 3 がメチレン基、R 4 がアセチル基、R 5 が無置換フェニル (C 3 ~ C 6) アルコキシル基であり、n が 2 0 - 5 0 0、m が 1 0 - 1 0 0、x が 1 - 1 0 0 の整数を示すが、x は m より大きくないものである請求項 7 記載のブロック共重合体。

で表されるブロック共重合体と、難水溶性抗癌剤とから形成されるミセル調製物を提供する。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003647

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/42, 31/337, A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/42, 31/337, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 6-206815 A (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 26 July, 1994 (26.07.94), Claims 1 to 7; Par. Nos. [0003], [0013] (Family: none)	1-8 4-5
X Y	JP 6-206830 A (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 26 July, 1994 (26.07.94), Claims 1 to 8; Par. Nos. [0003], [0018] (Family: none)	1-8 4-5
X Y	JP 8-310970 A (Research Development Corp. of Japan), 26 November, 1996 (26.11.96), Claims 1 to 6; Par. Nos. [0003], [002 0] (Family: none)	1, 4-7 4-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 April, 2004 (19.04.04)Date of mailing of the international search report  
11 May, 2004 (11.05.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003647

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 6-206832 A (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 26 July, 1994 (26.07.94), Claims 1 to 5; Par. Nos. [0008], [0012] (Family: none)	1, 3-8 4-5
Y	JP 2001-226294 A (Nano Carrier Co., Ltd.), 21 August, 2001 (21.08.01), Claims 1, 10; Par. No. [0004] & EP 1127570 A2 & CA 2334615 A	4-5



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003647

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The only matter common to claims 1-6 and claims 7 and 8 is "a block copolymer represented by the general formula (1)". However, the block copolymer represented by the general formula (1) is a substance which was known before the filing of this application, as apparent from the fact that it is described in, e.g., JP 6-206815 A (claim 6). The block copolymer represented by the general formula (1) cannot hence be considered to be a technical feature which contributes to the prior art.

Consequently, the two groups of claims do not have a common special technical feature. Therefore, these groups of inventions are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> A61K47/42, 31/337, A61P35/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> A61K47/42, 31/337, A61P35/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P 6-206815 A (日本化薬株式会社) 1994. 07. 26, 請求項1-7, 【0003】, 【0013】 (ファミリーなし)	1-8 4-5
X Y	J P 6-206830 A (日本化薬株式会社) 1994. 07. 26, 請求項1-8, 【0003】, 【0018】 (ファミリーなし)	1-8 4-5
X Y	J P 8-310970 A (新技術事業団) 1996. 11. 26, 請求項1-6, 【0003】, 【002	1,4-7 4-5
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 19.04.2004	国際調査報告の発送日 11.5.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 油科 壯一	4 C 3 2 2 9
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	0】 (ファミリーなし)	
X	J P 6-206832 A (日本化薬株式会社)	1,3-8
Y	1994.07.26, 請求項1-5, 【0008】, 【0012】 (ファミリーなし)	4-5
Y	J P 2001-226294 A (ナノキャリア株式会社) 2001.08.21, 請求項1, 10, 【0004】 & EP 1127570 A2 & CA 2334615 A	4-5

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-6及び7-8の共通事項は、「一般式(1)で表されるブロック共重合体」のみであるが、例えば、JP 6-206815 Aに記載されているとおり（請求項6）、一般式(1)で表されるブロック共重合体は本願出願日前に公知の物質であるから、一般式(1)で表されるブロック共重合体を、先行技術に対して貢献する技術的特徴と認めることはできない。

してみると、両クレーム群は、特別な技術的特徴を共有するものとはいえないから、これらの一群の発明は単一の一般的発明概念を形成するように関連しているとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。